

THESIS

München

1964

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Der Einfluß von Adrenalin auf die Hyaluronidasehemmung

von

WALTER v.  FOERSTER

München 1964

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Der Einfluß von Adrenalin
auf die Hyaluronidasehemmung

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter v. Foerster

aus

Bernburg

1964

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. R. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung:

26. Mai 1966

Inhaltsverzeichnis:

	Seite:
Problematik	4
Eigene Versuche	7
Methodik	7
Versuchsreihen	8
Statistische Auswertung	14
Diskussion	22
Zusammenfassung	24
Literaturverzeichnis	26



Digitized by the Internet Archive
in 2026

P r o b l e m a t i k

M a t h i e s¹⁻⁴ und Mitarbeiter⁵⁻⁸ haben in umfangreichen Arbeiten versucht, die Wirkungsweise der hyaluronidasehemmenden Substanzen aufzuklären. Methodisch wurde dabei das Hyaluronidase-Spreading zu Grunde gelegt. Die Ergebnisse der Arbeiten beziehen sich also auf den hemmenden Einfluß verschiedener Substanzen auf das durch Hyaluronidase gesteigerte Farbstoff-Spreading. Am Beispiel der Salicylate,^{2,23} des Phenylbutazons,^{1,24,25} des Oestroneulfates,²⁸ der Cortisonderivate³ und der Moorbäder^{12,20,26,27,28} wurde nachgewiesen, daß die durch diese Stoffe an Normaltieren hervorgerufene Hyaluronidasehemmung bei adrenalektomierten Tieren ausbleibt, bei hypophysektomierten Tieren jedoch erhalten bleibt.

Es war also berechtigt, die Nebenniere für die Hyaluronidasehemmung verantwortlich zu machen. Die Bedeutung der Nebennierenrinde für die Hyaluronidasehemmung wurde verschiedentlich diskutiert.

Die Versuche von M a t h i e s^{1,23,12} haben gezeigt, daß diese Vermutung zu Unrecht besteht. Die Versuche von D o m o n j o z⁹, M a t h i e s²¹, und J u n g¹⁰ haben zwar gezeigt, daß der Ascorbinsäure-Depletionstest, der nach S a y e r s und S a y e r s¹¹ als Ausdruck der inkretorischen Aktivität der Nebennierenrinde anzusehen ist, an den untersuchten hyaluronidasehemmenden Substanzen, natürlich mit Ausnahme des Cortisons, bei intakten Ratten deutlich ist, die bei hypophysektomierten Ratten ausbleibt. Danach muß angenommen werden, daß bei intakten Ratten, jedoch nicht bei hypophysektomierten Tieren, eine Nebennierenaktivierung vorliegt. Da jedoch einerseits bei hypophysektomierten Tieren trotz fehlender Aktivierung der Neben-

nierenrinden die hyaluronidasehemmende Wirkung erhalten bleibt und andererseits die Anwesenheit der Nebenniere für den Effekt der hyaluronidasehemmenden Substanzen notwendig ist, blieb anzunehmen, daß die Hyaluronidasehemmung über das Nebennierenmark läuft. Diese Vermutung wurde weiter durch die Arbeiten von M a t h i e s^{1,22,21,12} und Mitarbeiter gestützt, die zeigen konnten, daß die Nebennierenmarkkatecholamine Adrenalin und Noradrenalin bei intakten und adrenalektomierten Ratten eine hyaluronidasehemmende Wirkung zeigen.

Die Arbeiten von M a t h i e s^{22,6} und S c h e u f e l e¹³ ergaben, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins und des Noradrenalins erst zu einem Zeitpunkt wirksam wurden, zu dem die bekannten pharmakologischen Katecholaminwirkungen schon längst abgeklungen sind. Der Zeitpunkt des Eintritts der Hyaluronidasehemmung nach Katecholamin-gabe ist anscheinend dosisabhängig, sie tritt nach größeren Dosen (z.B. 6γ/11g) später auf, als nach geringeren Gaben (z.B. 1γ/100g).

Als Mindestmenge, nach der noch eine deutliche Hyaluronidasehemmung zu erzielen ist, hat sich 0,5γ/100g Ratte ergeben. Es stand die Frage offen, ob ein erhöhter Katecholaminspiegel im Blut oder dessen Absinken auf ein niedrigeres Niveau nach vorheriger Erhöhung einen Wirkungsmechanismus in Gang setzt, der für die Hyaluronidasehemmung verantwortlich ist. Hier konnten die Versuche von M a t h i e s⁶ und S c h l i e r f¹⁴ wesentlich zur Klärung beitragen. Bei adrenalektomierten Ratten wurde der hyaluronidasehemmende Effekt erst wirksam, nachdem eine 2-stündige Adrenalin-Dauertropfinfusion abgesetzt wurde und auch dann erst nach der oben erwähnten Latenzzeit. Somit ist es wahrscheinlich, daß das Absinken des Katecholaminblutspiegels nach vorheriger Erhöhung den Mechanismus der Hyaluronidasehemmung auf einem bisher noch unbekannten Wege auslöst.

Wenn man bei adrenaletomierten Tieren während einer Adrenalindauertropfinfusion Spitzen durch einmalige zusätzliche intravenöse Adrenalininjektion setzt, tritt im Anschluß an diese nach der bekannten Latenzzeit schon während der Adrenalininfusion eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität auf. Somit ist nicht das Absinken des Katecholaminblutspiegels auf das Normalniveau für die Hemmung maßgebend, sondern auch das Absinken auf einen experimentell erhöhten Katecholaminblutspiegel nach zusätzlichen weiteren Blutspiegelsteigerungen. Da bei intakten Ratten schon während einer Adrenalindauertropfinfusion eine Hyaluronidasehemmung in zwar geringerem Ausmaße auftritt, wurde diskutiert, ob das Nebennierenmark durch die Adrenalinalgabe zu weiteren rhythmischen Adrenalinausschüttungen angeregt wird. Für ein solches Verhalten spricht sich M a l o r n y¹⁵ aus, der bei Katzen rhythmisch zusätzlich Blutdrucksteigerungen während laufender Adrenalindauertropfinfusion beobachtete. Es war beobachtet worden, daß hyaluronidasehemmende Substanzen, vor allem bei wiederholter Applikation, über einen längeren Zeitraum eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität aufrecht erhalten können. Dabei scheint die hemmende Wirkung insofern rhythmisch zu erfolgen, als im Sinne eines Regulationsverhältnisses auf eine rückläufige Phase wieder erneute Anstiege des hyaluronidasehemmenden Effektes sichtbar werden. Es war die Frage, ob die hyaluronidasehemmenden Stoffe dabei das Nebennierenmark zu rhythmischer Tätigkeit anregen, die in ihrem zeitlichen Verlauf über eine einmalige Adrenalinausschüttung hinausgeht. In diesem Falle wäre bei adrenaletomierten Tieren zu erwarten, daß eine einmalige Adrenalinapplikation bei Beobachtung über einen längeren Zeitraum zu einer einmaligen Hemmung der Hyaluronidaseaktivität führt, die sich im Anschluß daran nicht wiederholt. Wenn angenommen werden darf, daß Adrenalin

jetzt bei intakten Ratten eine zusätzliche Adrenalin-ausschüttung auslöst, wäre möglich, daß eine einmalige Adrenalinapplikation bei intakten Ratten auch rhythmische Phasen bezüglich der Hyaluronidasehemmung herbeiführt. Im Folgenden sollen deshalb die diesbezüglichen Verhältnisse geprüft werden. Es war sowohl bei intakten als auch bei adrenalektomierten Ratten zu beobachten, wie sich die Auswirkung auf eine einmalige Adrenalinapplikation bei Beobachtung über einen längeren Zeitraum auf die Hyaluronidaseaktivität verhält.

E i g e n e V e r s u c h e

Methodik

Es wurden männliche weiße Ratten im Gewicht von 170-210 g verwendet. Die Versuche erfolgten in Evipannarkose. (30 mg Evipan-Natrium/100 g Tier. Ein Einfluß von Barbituraten auf die Aktivität der Hyaluronidase besteht nach W i l h e l m i¹⁶ nicht.)

Die Hyaluronidaseaktivität wurde durch den sog. Spreadingtest gemessen und errechnet. Es wurde vor und zu verschiedenen Zeiten nach i.v. Injektion von 1γ Adrenalin/100 g je eine intracutane Farbstoffquaddel (F) von 0,1 ccm einer 0,6%igen Evansblaulösung und eine Farbstoff-Hyaluronidasequaddel (FH) gesetzt. Zur Herstellung der Farbstoff-Hyaluronidaselösung wurde eine Trockenampulle Hyaluronidase (Kinetin) zu 150 I.E. in 2 ccm der oben genannten 0,6%igen Evansblaulösung gelöst, so daß bei der Injektion von 0,1 ccm 7,5 I.E. zur Wirkung kamen. Gespritzt wurde streng intracutan. Ausgewertet wurde die 10 min nach Injektion erreichte Ausbreitung der Farbstoff-

flecken. Diese wurde durch Übertragung der Konturen auf Zelluloidstreifen und anschließende planimetrische Ausmessung des Flächeninhaltes bestimmt. Die Adrenalektomien wurden in Äthernarkose durchgeführt. Anschließend wurden die Tiere mit Haferflocken und physiologischer Kochsalzlösung ernährt. 48 Stunden nach der Adrenalektomie wurden die Tiere zum Versuch verwendet, da nach K a r g¹⁷, B a c h m a n n¹⁸ und C a n a l i s¹⁹ in dieser Zeit eine Regeneration von funktionstüchtigem accessorischen Nebennierengewebe nicht zu erwarten ist.

Da die Rattenbauchhaut, die für die Untersuchungen vor dem Versuch mit P i l c a enthaart wurde, 6 Quaddeln (3 Quaddelpaare) hinreichend Platz bietet, konnte an gleichen Tieren neben den Kontrollwerten vor Adrenalinapplikationen Bestimmungen zu 2 weiteren Versuchszeiten nach Applikation durchgeführt werden. Die Versuche wurden als lateinische Quaddeln angelegt, so daß bei den 6 möglichen Lokalisationen der einzelnen Quaddeln in jeder Versuchsreihe 6 Tiere verwendet wurden. Damit kam für jeden Quaddeltypus jede mögliche Lokalisation bei jedem Tier nur einmal zur Anwendung. Durch dieses Vorgehen wurde ein möglicher Einfluß der Lokalisation auf die Farbstoffausbreitung erkannt und ausgeglichen.

1. Versuchsreihe:

Bei den adrenalektomierten Tieren wurden zunächst reine Farbstoffquaddeln (Fv) und Farbstoff+Hyaluronidasequaddeln (FHV) in oben angegebener Zusammensetzung und Verdünnung gesetzt und deren Ausbreitung nach 10 min bestimmt. Im Anschluß daran wurde 1γ Adrenalin/100 g Tier i.v. gespritzt. Adrenalin lag in Ampullen in einer Verdünnung 1:1000 vor. Es wurde jeweils frisch im Verhältnis 1:10 in physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. 1γ Adrenalin

entsprach jetzt 0,1 ml der zu applizierenden Lösung. 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 und 130 Minuten nach Adrenalinapplikation wurde erneut eine reine Farbstoffquaddel (F_1 bzw. F_2) und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel (F_{H1} bzw. F_{H2}) gesetzt und deren Ausbreitung 10 Minuten später bestimmt.

Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 1-4.

Die jetzt gemessene Ausbreitung wurde mit den entsprechenden Werten vor Adrenalinapplikation nach unten noch anzu-gebendem Rechnungsverfahren in Beziehung gesetzt.

2. Versuchsreihe:

Es wurde in der gleichen Weise vorgegangen wie in der ersten Versuchsreihe, jedoch wurden diesmal Normaltiere verwendet. 15, 30, 45, 60, 75, 105 130 und 160 Minuten nach Adrenalinapplikation wurde wiederum eine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt und deren Ausbreitung nach 10 Minuten bestimmt.

Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 5-8.

Adrenalektomierte Ratten

Bestimmung 15' (F_1 ; F_{H1}) und 45' (F_2 ; F_{H2})

Tier	1	2	3	4	5	6
Quaddel in mm ²						
F_v	110	114	116	110	115	113
F_{Hv}	215	212	222	216	206	220
F_1	112	110	115	108	110	112
F_{H1}	180	170	180	177	172	180
F_2	104	110	105	105	108	106
F_{H2}	170	180	171	190	173	177

Tabelle 1

Adrenalektomierte Ratten

Bestimmung 30' (F_1 ; F_{H1}) und 60' (F_2 ; F_{H2})

Tier	1	2	3	4	5	6
Quaddel in mm ²						
F_v	107	113	108	100	110	111
F_{Hv}	200	205	217	220	217	215
F_1	112	105	108	103	100	109
F_{H1}	177	177	191	193	179	182
F_2	110	108	106	108	110	107
F_{H2}	202	199	208	205	202	206

Tabelle 2

Adrenalektomierte Ratten

Bestimmung 75' (F_1 ; F_{H1}) und 105' (F_2 ; F_{H2})

Tier	1	2	3	4	5	6
Quaddel in mm ²						
F_V	118	115	120	113	112	114
F_{Hv}	215	220	225	196	226	227
F_1	114	117	120	110	112	120
F_{H1}	200	210	212	190	220	221
F_2	108	112	110	108	112	114
F_{H2}	206	211	206	191	202	203

Tabelle 3

Adrenalektomierte Ratten

Bestimmung 90' (F_1 ; F_{H1}) und 130' (F_2 ; F_{H2})

Tier	1	2	3	4	5	6
Quaddel in mm ²						
F_V	110	114	116	110	115	113
F_{Hv}	205	212	230	216	208	220
F_1	112	110	115	108	110	112
F_{H1}	200	190	220	210	190	211
F_2	104	110	105	105	108	112
F_{H2}	189	194	212	204	184	206

Tabelle 4

Normaltiere

Bestimmung 15' (F_1 ; F_{H1}) und 30' (F_2 ; F_{H2})

Tier	1	2	3	4	5	6
Quaddel in mm ²						
F_v	114	120	113	108	106	105
F_{Hv}	225	233	225	228	215	208
F_1	108	110	98	98	115	105
F_{H1}	180	184	176	180	178	172
F_2	100	106	108	103	100	105
F_{H2}	162	170	156	160	168	170

Tabelle 5

Normaltiere

Bestimmung 30' (F_1 ; F_{H1}) und 60' (F_2 ; F_{H2})

Tier	1	2	3	4	5	6
Quaddel in mm ²						
F_v	118	108	120	112	105	114
F_{Hv}	190	212	202	193	210	210
F_1	106	117	112	102	110	119
F_{H1}	175	188	180	175	178	185
F_2	106	109	103	102	108	106
F_{H2}	178	185	180	172	182	185

Tabelle 6

Normaltiere

Bestimmung 75' (F_1 ; F_{H1}) und 105' (F_2 ; F_{H2})

Tier	1	2	3	4	5	6
Quaddel in mm ²						
F_v	114	120	118	116	113	122
F_{Hv}	218	210	227	229	219	226
F_1	114	118	120	112	115	110
F_{H1}	210	200	220	212	210	205
F_2	113	120	108	110	117	120
F_{H2}	194	191	209	203	195	193

Tabelle 7

Normaltiere

Bestimmung 130' (F_1 ; F_{H1}) und 160' (F_2 ; F_{H2})

Tier	1	2	3	4	5	6
Quaddel in mm ²						
F_v	103	115	110	115	117	112
F_{Hv}	225	225	215	222	230	220
F_1	100	110	115	204	110	109
F_{H1}	196	205	198	205	195	207
F_2	103	118	105	103	115	112
F_{H2}	220	215	205	210	217	215

Tabelle 8

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse:

Die vorliegenden Meßreihen werden zunächst durch die statistischen Maßzahlen Mittelwert $\bar{x}$ und mittlere quadratische Abweichung (m.q.A.) $s_{\bar{x}}$ beschrieben. Für die Prüfung von Unterschieden sind die Einflüsse versuchsbedingter Variabilitäten zu berücksichtigen. In einer zweifachen Varianzanalyse läßt sich die Gesamtvarianz nach drei Komponenten hin trennen und damit unter Berücksichtigung des Einflusses der Variabilität zwischen den Tieren und der Komponente zwischen den Stufen eine Restvarianz finden, die als methodische Variabilität bezeichnet werden kann. Aus ihrem Verhältnis zur Komponente zwischen den Beobachtungsstufen ist mittels des Quotientenrests ($F_{\text{emp.}}$) nach Fisher auf tatsächlich bestehende Unterschiede zwischen den Beobachtungen verschiedener Zeiten zu schließen, soweit die zugelassene Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0.05$ in der dazugehörigen F-Prüfverteilung nicht überschritten wird.

Als Ergebnisse der mathematisch statistischen Analyse sind die Freiheitsgrade FG der Varianzkomponente, Summenabstandsquadrate SAQ und mittlere Abstandsquadrate MAQ, die Varianzquotienten $F_{\text{emp.}}$ zwischen jeweiliger Komponente und Restvarianz, sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit p angegeben, die ein Maß der Sicherheit für die getroffene Entscheidung (Differenz der Mittelwerte $\bar{x}_d \neq 0$) darstellt.

Die Ausbreitung der Quaddeln in % bezieht sich auf die beobachteten zugehörigen Kontrollwerte (100 %).

Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen:

In den Tabellen 9 und 10 sind die Meßergebnisse der experimentellen Untersuchungen durch Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlere quadratische Abweichungen (m.q.A.) s_x^2 beschrieben und die Meßwerte der Farbstoffausbreitung bezüglich ihrer Kontrollen K in % angegeben.

Zeit nach Injekt. (Min.)	Farbstoff-Quaddeln			Farbstoffhyal.-Quaddeln		
	Mittel	m.q.A.	Ausbrtg./ Hemmung	Mittel	m.q.A.	Ausbreitg./ Hemmung
	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	$\pm (\%)$	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	$\pm (\%)$

Tabelle 9

Kontrollwerte K und Meßwerte der Farbstoffausbreitung an neben-
lierenektomierten Ratten (1. Versuchsreihe).

K	113	1.0		215	2.3	
15'	111	0.9	-2	176	1.8	-18
45'	106	0.9	-6	177	3.0	-18
K	108	1.8		213	3.2	
30'	106	1.7	-2	183	2.9	-14
60'	108	0.6	0	204	1.3	- 4
K	115	1.2		218	4.7	
75'	116	1.7	0	209	4.8	- 4
105'	111	0.9	-3	203	2.7	- 7
K	113	1.0		215	3.6	
90'	111	0.9	-2	204	4.9	- 5
130'	107	1.3	-5	198	4.4	- 8

Tabelle 10

Kontrollwerte K und Meßwerte der Farbstoffausbreitung an intak-
ten Ratten (2. Versuchsreihe).

K	111	2.3		222	3.7	
15'	106	2.7	-4	178	1.6	-20
45'	104	1.3	-6	164	2.3	-26
K	113	2.3		203	3.8	
30'	111	2.6	-2	180	2.1	-11
60'	106	1.1	-6	180	2.0	-11
K	117	1.4		222	2.9	
75'	115	1.5	-2	210	2.7	- 5
105'	115	2.0	-2	198	2.8	-11
K	112	2.0		223	2.0	
130'	108	2.1	-4	201	2.1	-10
160'	109	2.6	-3	214	2.1	- 4

Mathematisch statistische Analyse und Interpretation der Testergebnisse:

Versuchsreihe I

Die Meßwerte für Farbstoffhyaluronidasequaddeln liegen mit mittleren 210 Flächeneinheiten etwa doppelt so hoch wie die Werte für reine Farbstoffquaddeln. Für den Beobachtungszeitraum 15-45 Min. nach Adrenalininjektion weisen Farbstoff- wie Farbstoffhyaluronidasequaddeln mit mittleren -6, bzw. -18% bezüglich der Vorquaddeln eine maximale Hemmung auf. Der Farbstoffhyaluronidase-Quaddeltypus zeigt noch bis zur Beobachtungszeit von 60 Min. eine deutliche Hemmung, wobei Wertereihen der einzelnen Versuche auf eine unterschiedliche Reaktion der Versuchstiere schließen lassen. Der reine Farbstoff-Quaddeltypus kann dagegen keine deutliche Hemmung der Hyaluronidaseaktivität aufrechterhalten.

Tabelle 11: Varianzanalysen (adrenalektomierte Tiere)

Beobachtungs- zeiten in Min.	Varianz- komponente	FG	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
<u>Farbstoffquaddeln</u>						
K-15'-45'	gesamt	17	229	-	-	-
	zw.Tieren	5	42	8,2	1.82	0.05
	zw.Stufen	2	142	71.	15. 8	0.001
	Rest	10	45	4.5	-	-
K-30'-60'	gesamt	17	227	-	-	-
	zw.Tieren	5	71	14.2	1.01	0.05
	zw.Stufen	2	16	8.	0.57	0.05
	Rest	10	140	14.	-	-
K-75'-105'	gesamt	17	255	-	-	-
	zw. Tieren	5	88	17.6	2.51	0.05
	zw. Stufen	2	90	45.	6.43	0.05
	Rest	10	77	7	-	-

Tabelle 11: (Fortsetzung)

beobachtungs- zeit in Min.	Varianz- komponente	FG	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
<u>Farbstoffquaddeln</u>						
-90'-130'	gesamt	17	294	-	-	-
	zw.Tieren	5	54	10.8	1.20	0.05
	zw.Stufen	2	105	52.3	3.83	0.05
	Rest	10	90	0.	-	-
<u>Farbstoffhyaluronidasequaddeln</u>						
-15'-45'	gesamt	17	6473	-	-	-
	zw.Tieren	5	221	44.2	1.37	0.05
	zw.Stufen	2	5929	29.5	91.78	0.001
	Rest	10	323	32.3	-	-
-30'-60'	gesamt	17	3314	-	-	-
	zw.Tieren	5	464	92.8	5.87	0.01
	zw.Stufen	2	2692	1356.	85.18	0.001
	Rest	10	185	15.8	-	-
-75'-105'	gesamt	17	2323	-	-	-
	zw.Tieren	5	1315	263.	822	0.01
	zw.Stufen	2	688	344.	10.74	0.01
	Rest	10	320	32.	-	-
-90'-130'	gesamt	17	2653	-	-	-
	zw.Tieren	5	1597	319.4	21.4	0.001
	zw.Stufen	2	907	453.5	30.4	0.001
	Rest	10	149	14.9	-	-

Versuchsreihe II

Die gemessenen Werte sowohl für den reinen Farbstoffquaddel-
typus als auch für den Typus der Farbstoffhyaluronidase lie-
gen in den beobachteten Streubereichen für nebennieren-
ektomierte Tiere. Hier zeigen die Farbstoffquaddeln keine
deutlichen Veränderungen. Hingegen unterscheiden sich die

beobachteten Werte für Farbstoffhyaluronidasequaddeln über den ganzen Beobachtungszeitraum bis 160 min nach Adrenalininjektion deutlich von den Leerwerten.

Wie schon für die Reihe nebennierenektomierter Tiere ist eine maximale Hemmung der Aktivität mit mittleren 20 bis 26% bereits im frühesten Beobachtungszeitraum 15 bis 45 min nach Adrenalingabe höchstwahrscheinlich ($p < 0.001$).

Tabelle 12: Varianzanalysen (Normaltiere)

Beobachtungs- zeiten in Min.	Varianz- komponente	FG	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
<u>Farbstoffquaddeln</u>						
K-15'-45'	gesamt	17	619	-	-	-
	zw.Tieren	5	135	27.	0.86	0.05
	zw.Stufen	2	172	86.	2.76	0.05
	Rest	10	312	31.2	-	-
K-30'-60'	gesamt	17	577	-	-	-
	zw.Tieren	5	122	24.4	0.84	0.05
	zw.Stufen	2	167	83.5	2.90	0.05
	Rest	10	288	28.8	-	-
K-75'-105'	gesamt	17	285	-	-	-
	zw.Tieren	5	89	17.8	1.03	0.05
	zw.Stufen	2	24	12.	0.70	0.05
	Rest	10	172	17.2	-	-
K-130'-160'	gesamt	17	529	-	-	-
	zw.Tieren	5	319	63.8	3.98	0.05
	zw.Stufen	2	49	24.5	1.52	0.05
	Rest	10	161	16.1	-	-

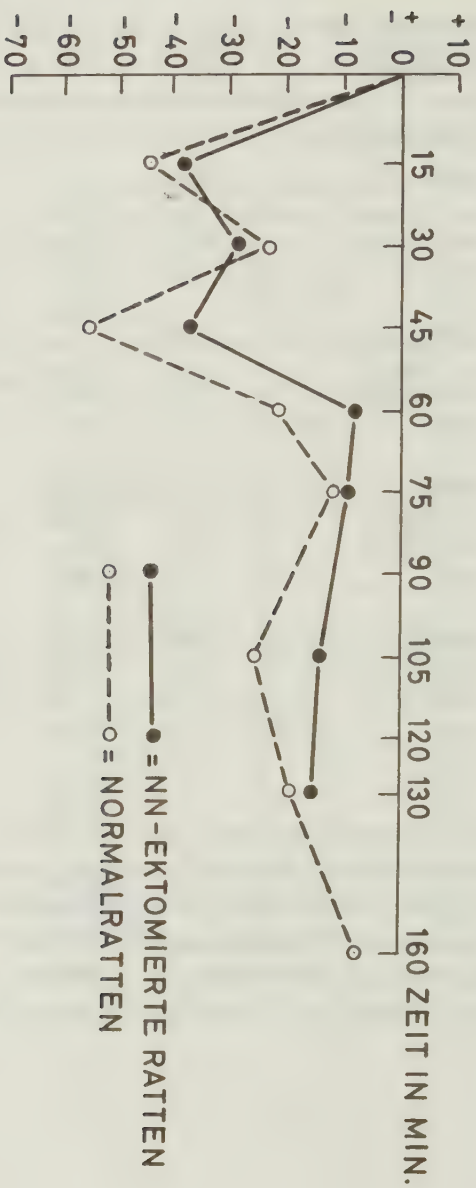
Tabelle 12: Varianzanalysen (Normaltiere)

(Fortsetzung)

Beobachtungs- zeiten in Min.	Varianz- komponente	FG	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
<u>Karbstoffhyaluronidasequaddel</u>						
15'-45'	gesamt	17	11666	-	-	-
	zw.Tieren	5	267	53.4	1.31	0.05
	zw.Stufen	2	10992	5496.	134.80	0.001
	Rest	10	407	40.7	-	-
30'-60'	gesamt	17	2753	-	-	-
	zw.Tieren	5	584	116.8	9.13	0.01
	zw.Stufen	2	2041	1020.5	79.72	0.001
	Rest	10	128	12.8	-	-
75'-105'	gesamt	17	2457	-	-	-
	zw.Tieren	5	612	122.4	10.46	0.01
	zw.Stufen	2	1728	864.	73.84	0.001
	Rest	10	117	11.7	-	-
130'-160'	gesamt	17	1855	-	-	-
	zw.Tieren	5	163	32.6	1.30	0.05
	zw.Stufen	2	1442	721.0	28.90	0.001
	Rest	10	250	25.0	1	-

zwischen intakten und nebennierenektomierten Tieren sind unterschiedliche Aktivitätsveränderungen nur bezüglich des Karbstoffhyaluronidase-Quaddeltypus über den Beobachtungszeitraum von 15-60 min nach Adrenalingabe nachzuweisen ($p < 0.05$). Dabei scheint eine vorzeitige Abnahme der Hemmung im Falle nebennierenektomierter gegenüber intakter Tiere wahrscheinlich.

DIFFERENZ
in mm²



D i s k u s s i o n :

Die Versuchsergebnisse sind in Abbildung 1) nochmals graphisch dargestellt und erlauben eine übersichtliche Betrachtung der nach einmaliger Adrenalinapplikation bei intakten und bei adrenaletomierten Tieren vorliegenden Verhältnisse hinsichtlich des Ablaufes des hyaluronidasehemmenden Effektes der Versuchssubstanz. Es zeigte sich, daß 15 Minuten nach Adrenalinapplikation sowohl bei intakten als auch bei adrenaletomierten Tieren eine deutliche Hyaluronidasehemmung auftritt, deren Werte eine Verringerung der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidasequaddeln von -39 beziehungsweise -44 mm^2 zeigen. 30 Minuten nach Applikation erfolgt ein Rückgang der Werte auf -29 mm^2 bei den adrenaletomierten und -23 mm^2 bei den intakten Tieren, wobei die Differenz beider Werte ebenfalls im Bereich der Fehlergrenze der Methode liegt, weshalb ein unterschiedliches Verhalten von intakten und adrenaletomierten Tieren bisher nicht angenommen werden konnte. Beim weiteren Kurvenverlauf zeigen sich jedoch deutliche Abweichungen. Die intakten Tiere zeigen 45 Minuten nach Adrenalinapplikation einen erneuten Anstieg der Hyaluronidasehemmung auf -56 mm^2 (Differenz 23 mm^2), was als zweite Phase im Kurvenverlauf zu betrachten ist. Außerdem wird mit diesem Wert das Maximum der Hemmung im Verlaufe des gesamten Versuches erreicht. Auch bei den adrenaletomierten Tieren ist ein geringfügiger Anstieg der Hemmungswirkung zu erkennen, jedoch liegt die Differenz zwischen den Zeitpunkten 30 und 45 Minuten von -29 auf -38 mm^2 (Differenz 9 mm^2) im Bereich der Fehlerbreite und ist damit nicht als zweite Phase im Kurvenverlauf zu werten. 60 Minuten nach Adrenalinapplikation zeichnet sich sowohl bei intakten als auch bei adrenaletomierten Tieren ein deutlicher Rückgang der Hyaluronidasehem-

mung ab, wobei die adrenaletomierten Tiere mit -8mm^2 keine Wirkung mehr zeigen, die über die Fehlerbreite der Methodik hinausgeht. Bei den intakten Tieren besteht jedoch mit einer Hemmung von -22mm^2 noch eine deutliche Hemmung der Hyaluronidaseaktivität. Der oben beschriebene zweiphasige Verlauf der hyaluronidasehemmenden Wirkung nach Adrenalinapplikation bei Normaltieren im Gegensatz zum einphasigen Verlauf bei adrenaletomierten Tieren konnte in der statistischen Auswertung (siehe dort) abgesichert werden.

Der weitere Kurvenverlauf zeigt bis 105 Minuten nach Adrenalinapplikation bei intakten Tieren nochmals eine deutliche Hemmung der Hyaluronidaseaktivität von -25mm^2 , nachdem 75 Minuten nach Applikation mit -12mm^2 Hemmung die Grenze der Fehlerbreite vorübergehend nur schwach überschritten war. Nach 105 Minuten p.a. erfolgt bis Ende des Versuches bei 160 Minuten p.a. ein langsamer Rückgang der Hyaluronidasehemmung auf normale Werte. Die adrenaletomierten Ratten zeigen zu der gleichen Zeit nur eine nochmalige geringe Depression der Kurve, wobei eine etwaige hyaluronidasehemmende Wirkung nur minimal ist und die Werte sich knapp außerhalb der Fehlerbreite der Methodik bewegen. Dennoch ist ein realer Effekt im Sinne einer Hyaluronidasehemmung auch im weiteren Versuchsablauf bei den adrenaletomierten Tieren möglich.

Somit zeigen die intakten Ratten den vermuteten mehrphasigen Ablauf bei der Betrachtung der hyaluronidasehemmenden Wirkung einer einmaligen Adrenalininjektion. Allerdings erstrecken sich die Phasen anscheinend nicht über mehr als drei Kurvengipfel und nicht über 2 Stunden hinaus. Schon der dritte Kurvengipfel ist so wenig signifikant, daß er sich mit den Mitteln der mathematisch-statistischen Auswertung nicht mehr sichern läßt. Dieses Ver-

halten wurde nach Schilderung der eingangs erwähnten Befunde vermutet. Auch wenn man eine nebennierenmark-aktivierende Wirkung von experimenteller Adrenalinapplikation annehmen will, so kann diese bei einmaliger Gabe kaum das Maß der Wirkung anderer nebennierenmarkaktivierender Substanzen erreichen.

Bei adrenalectomierten Tieren zeichnet sich deutlich ein anderes Verhalten ab, obwohl auch hier ein phasischer Ablauf angedeutet vorhanden ist. Allerdings ist die Frage, in wie weit hier die erreichten Werte als sicherer Effekt anzusehen sind. Möglicherweise machen sich hier Einflüsse auf anderweitiges chromaffines Gewebe bemerkbar, wobei im Vergleich zum Nebennierenmark nur geringe Auswirkungen sichtbar werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorgelegten Arbeit wurde der hyaluronidasehemmende Effekt im Anschluß an eine einmalige intravenöse Adrenalininjektion bei adrenalectomierten und intakten Tieren untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß intakte Ratten grundsätzlich anders reagieren als adrenalectomierte Tiere. Bei intakten Tieren kommt es nach einmaliger Adrenalininjektion zu einem deutlichen mehrphasigen Ablauf des hyaluronidasehemmenden Effektes.

Allerdings ist schon das dritte Maximum der hyaluronidasehemmenden Wirkung zum Zeitpunkt 105 Minuten nach Adrenalininjektion schwach ausgeprägt im Vergleich zu den sehr ausgeprägten Hemmungsmaxima 15 und 45 Minuten nach Adrenalingabe. Bei den adrenalectomierten Tieren kommt es nach Adrenalingabe zu einem fast kontinuierlichen Abklingen des 15 Minuten nach Adrenalingabe schon maximal ausgebildeten hyaluronidasehemmenden Effektes. Die Versuchs-

ergebnisse lassen vermuten, daß eine einmalige Adrenalinzufuhr die Nebennierenrinde zu einer thythmischen Tätigkeit veranlaßt, die in ihrem zeitlichen Verlauf über eine einmalige Adrenalinausschüttung hinausgeht.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) MATHIES, H. u. JANKOWSKY, A.: Klin.Wschr. 35, 892 (1957)
- 2) MATHIES, H.: Arzneim.Forsch. 8 233 (1958)
- 3) MATHIES, H.: Zschr.f.ges.exper.Med. 131, 118 (1959)
- 4) MATHIES, H. u. WERTHER, G.v.: Arzneim.Forsch.9, 576 (1959)
- 5) JANKOWSKY, A.: Diss. München 1959
- 6) MATHIES, H. u. SCHLIERF, G.: Med.Exp. 2, 233 (1960)
- 7) WERTHER, G.v.: Diss.München 1959
- 8) HARTMANN, M.: Diss.München 1960
- 9) DOMENJOZ, R.: Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 225, 14 (1955)
- 10) JUNG, M.: Diss. München 1960
- 11) SAYERS, G. u. SAYERS, M.: Endocrinol. (Springfield) 40, 256
(1947)
- 12) MATHIES, H.: Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 64.Kongr.(1958)
- 13) SCHEUEFELE, R.: Diss. München 1958
- 14) SCHLIERF, G.: Diss.München 1959
- 15) MALORNY, G.: Dtsch.med.Hourn. 4, 29 (1953)
- 16) WILHELMI, G. u. DOMENJOZ, R.: Arzneim.Forsch. 1, 151 (1951)
- 17) KARG, H.: Persönliche Mitteilung
- 18) BACHMANN, R.: Handbuch d.mikroskop.Anat.d.Menschen VI/5
222 ff (1954) Springer Berlin-Göttingen-
Heidelberg
- 19) CANALIS, P.: Intern.Monatsschr. Anat. 4, 1887a, 312; zit.
BACHMANN (18)
- 20) MATHIES, H.: Arch.phys.Ther. 11, 410 (1959)
- 21) MATHIES, H.: Ärztl.Forsch. 12, I/87 (1958)
- 22) MATHIES, H.: Arch.int.pharmacodyn. CXXIII, 333 (1960)
- 23) MATHIES, H.: Med.Monatsschr. 11, 791 (1957)
- 24) MATHIES, H.: Ärztl.Forsch. XIV, I/160 (1960)
- 25) MATHIES, H.: Arzneim.Forsch. 12, 79 (1962)
- 26) MATHIES, H.: VI. Int.Kongr.f.Univ.Moorforsch. Juni 1958 Spa
- 27) MATHIES, H. u. WERTHER, G.v.: Zschr. angew.Bäder- u. Klimak.
5, 503 (1958)
- 28) MATHIES, H. u. WERTHER, G.v.: Zschr.angew. Bäder- u. Klimak.
5, 582 (1958)
- 29) GLÜCK, A.: Diss.München 1959

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas; Herrn Dr. H. Mathies danke ich für die Anregung und Ratschläge bei der Durchführung der Versuche und der Abfassung der Arbeit. Die statistische Auswertung wurde dankenswerterweise von Herrn W. Ziegler durchgeführt.

L e b e n s l a u f

Am 26.6.1937 wurde ich, Walter v. Foerster, in Bernburg als Sohn des Kaufmanns Hans v. Foerster und seiner Ehefrau Charlotte geboren. Meine Mutter ist Ärztin. Die Schule besuchte ich in Bernburg, wo ich auch das Abitur 1955 ablegte. Im Sommer 1956 begann ich in München, nachdem ich die Ergänzungsprüfung zum Ostzonenabitur abgelegt hatte, mit dem Medizinstudium. Nach dem Physikum im Sommer 1958 studierte ich 2 Semester in Genf und Montpellier, anschließend wieder in München. Hier legte ich im Herbst 1961 das Staatsexamen ab. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in München.

